

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES  PATENTAMT

DT 2458112 A1

⑯

# Offenlegungsschrift 24 58 112

⑯

Aktenzeichen: P 24 58 112.2-41

⑯

Anmeldetag: 9. 12. 74

⑯

Offenlegungstag: 5. 2. 76

⑯

Unionspriorität:

⑯ ⑯ ⑯

23. 7. 74 Österreich A 6053-74

⑯

Bezeichnung:

Mikropellets zur Behandlung von Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑯

Anmelder:

Hurka, Wilhelm, Dr., In Lierbrücke, Kärnten (Österreich)

⑯

Vertreter:

Berg, W.J., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.; Staf, O., Dipl.-Ing.; Schwabe, H.-G., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem. Dr.jur. Dr.rer.nat.; Pat-Anwälte, 8000 München

⑯

Erfinder:

gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DT 2458112 A1

DR. BERG DIPL.-ING. STAPF  
DIPL.-ING. SCHWABE DR. DR. SANDMAIR 2458112  
PATENTANWÄLTE  
8 MÜNCHEN 86, POSTFACH 860245

Anwaltsakte 25 453

9. DEZ. 1974

Dr. Wilhelm Hurka

Kärnten / Österreich

---

Mikropellets zur Behandlung von Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes und Verfahren zu ihrer Herstellung

---

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Mikropellets zur Behandlung von Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes. Mikropellets sind Kugelchen mit einem Durchmesser von 0,5 - 5 mm.

Es sind pharmazeutische Wirkstoffe wie zum Beispiel Dimethoxanathydrochlorid bekannt, die eine ausgezeichnete Wirkung zeigen, jedoch einen so abscheulichen Geschmack besitzen,

509886/1015

- 2 -

V/h

• (089) 98 82 72  
98 70 43  
98 33 10

8 München 80, Mauerkirchstraße 45  
Telex: BERG-STAPF-PATENT München  
TELEX: 0524560 BERG d

Banken: Bayerische Vereinsbank München 453100  
Hypo-Bank München 3892623  
Postcheck München 65343-808

daß es nicht möglich ist, diese Wirkstoffe in Tropfen, Tabletten oder als Sirup zu verabreichen. Wenn der Wirkstoff nur im Magen-Darmtrakt allein wirken soll, ist es kein Problem, entsprechende Dragees oder Mikropellets herzustellen. Bei dieser Verabreichung würde verhindert, daß der Wirkstoff mit dem schlechten Geschmack im Mund und Rachen frei wird. Nun wird aber oft verlangt, wie es z.B. beim Dimethoxanathydrochlorid der Fall ist, daß der Wirkstoff bereits im Mund- und Rachenraum seine Wirkung entfaltet. Es verbietet sich daher eine Verabreichung als Dragee oder Mikropellet in üblicher Form sowie in Tablettenform, Tropfen- und Sirupform. Dimethoxanathydrochlorid ist ein Wirkstoff zur Bekämpfung des Hustens und des Hustenreizes.

Aufgabe der Erfindung ist die Herstellung von Mikropellets, die nur einen geringen Teil des Wirkstoffes, etwa 10%, an der Mikropellet-Oberfläche enthalten, der im Mund und Rachenraum frei wird. Diese geringe Wirkstoffmenge genügt, daß im Mund eine anästhesierende Wirkung stattfindet. Da jedoch nur ein Teil des Wirkstoffes frei wird, ist der Geschmack erträglich. Die Hauptmenge gelangt in den Magen-Darmtrakt; sie wirkt von hier aus systemisch gegen den Husten.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch erreicht, daß eine im Magen-Darmtrakt systemisch gegen die Erkrankung wirkende Substanz oder ein solches Substanzgemisch auf den Pelletkern aufgebracht und der so beschichtete Kern mit einer speichelresistenten Schicht überzogen wird, worauf die im Mund- und Rachenraum wirksame(n) Substanz(en) aufgebracht wird (werden).

Die Mikropellets werden wie folgt hergestellt:

Die Neutralpellets werden in einem Dragierkessel mit einer Klebstofflösung und der entsprechenden Wirkstoffmenge in Wasser in der üblichen Art besprüht. Danach überzieht man mit einer speichelresistenten Schicht, z.B. mit Lösungen von polymeren Lacksubstanzen. Auf diese Art wird der Kern mit der Hauptmenge an Wirkstoff hergestellt.

Es folgt nun das Auftragen der Initialdosis. Die Restmenge des Wirkstoffes und Kleberlösung werden in Wasser aufgelöst und in gleicher Weise aufgesprüht wie beim Auftragen der Hauptdosis.

Die so hergestellte Arzneiform kann nun in Dosierbecher, Brechampullenfläschchen usw. verpackt werden und wird wie folgt eingenommen:

Man schüttet den Inhalt einer Verpackungseinheit auf einen Löffel, gibt den Inhalt in den Mund und schluckt nach einigen Sekunden und spült mit etwas Wasser nach. Der anästhesierende Effekt ist sofort feststellbar.

Selbstverständlich ist es möglich, sogenannte Geschmacks-pellets zuzusetzen, um eventuelle krasse Bitterstoffe oder unangenehme Geschmacksrichtungen zu übertönen.

Ganz allgemein können nach der beschriebenen Methode auch andere Wirkstoffe aufgetragen werden.

Im Prinzip teilt man diese Wirkstoffe in 2 große Gruppen ein:  
a) Wasser- oder alkohollösliche;  
b) Nicht- oder schwerlösliche Rohstoffe.

Die alkohol- oder wasserlöslichen Rohstoffe werden in der Kleberlösung aufgelöst und aufgesprüht. Es ist auch möglich, wasserunlösliche Wirkstoffe in einer entsprechenden Menge Äthanol in Lösung zu bringen, diese mit der Klebstofflösung zu mischen und die so neu gewonnene Lösung aufzusprühen. Ist jedoch der zu verarbeitende Wirkstoff weder alkohol- noch wasserlöslich, so wird die Klebstofflösung auf die Pellets gesprüht und auf den so befeuchteten Pellets wird

der Wirkstoff durch ein möglichst feines Sieb eingesiebt. Zur Erreichung der anästhesierenden Initialdosis sind neben Dimethoxanat, Anästhetica wie Procain, Novocain und Gebrocain zu verwenden.

Wirkstoffe wie Dextropropoxyphen, Codeinphosphat, Effedrin Hydrochlorid oder Ipecacuana-Extract sind zu verarbeiten.

Es ist selbstverständlich auch möglich, unterschiedliche Wirkstoffe zu verarbeiten.

#### Beispiel 1

Herstellung von Mikropellets, sog. "Dry drops" mit Dimethoxanathydrochlorid als Wirkstoff:

Es handelt sich hier um Mikropellets, die 30 mg Wirkstoff pro Dosis enthalten. Als Initialdosis werden 3 mg im Mund- und Rachenraum frei, im Magen werden weitere 27 mg frei.

Zusammensetzung der Pellets mit Dimethoxanathydrochlorid als Wirkstoff:

	spez. Rezeptur	allgem. Rezeptur
Neutralpellets:	85,21 %	von 50 - 90 %
Dimethoxanat HCl:	10,38 %	von 1 - 25 %

	spez. Rezeptur	allgem. Rezeptur
Zucker:	1,34 %	von 0,5 - 3 %
Wasser:	13,40 %	von 1 - 25 %
Polymere Lacklösung: (Acrylharz)		von 0,1 - 5%
Dimethoxanat HCl:	1,15 %	von 1 - 25 %
Zucker:	0,19 %	von 1 - 25 %
Wasser:	nach Bedarf	von 0,01- 3 %

Beispiel 2

Man gibt als Hauptdosis Ipecacuana-Extract unmittelbar auf den Pelletkern und nimmt als Initialdosis, um ein unangenehmes Kratzen oder einen Hustenreiz zu vermeiden, Procain oder Novocain in die Außenschicht. Der wesentliche Unterschied zu den herkömmlichen Pellets ist der, daß die Initialdosis unmittelbar nach Einnahme im Mund- und Rachenraum frei wird.

Beispiel 3

Wie in Beispiel 1 werden Pellets hergestellt, die pro Dosis 5 mg Tetracain (Hydrochlorid des 2-(Dimethylamino)-äthylesters von p-Butylaminobenzoësäure) als Initialdosis und 250 mg Chloramphenicol (D-(-)-Threo-2, 2 Dichloro-N-[ $\beta$ -hydroxy-

$\alpha$ -(hydroxymethyl)-p-nitrophenethyl]-acetamide enthalten.

Das Tetracain wird im Mund- und Rachenraum frei und wirkt anästhesierend, während das Chloramphenicol als Antibioticum die Infektion bekämpft. Das Präparat ist geeignet zur Behandlung von Halsentzündungen.

#### Beispiel 4

Wie in Beispiel 1 werden Pellets hergestellt, die pro Dosis 5 mg Paraform (Paraformaldehyd) als Initialdosis und 500 mg Acetylsulfamethoxypyridazin ( $N^1$ -Acetyl- $N^1$ -(3-methoxypyrazinyl)sulfonamide enthalten.

Paraform als Initialdosis wirkt anästhesierend im Mund- und Rachenraum. Acetylsulfamethoxypyridazin wirkt vom Magen-Darmtrakt aus als Sulfonamid.

#### Beispiel 5

Wie in Beispiel 1 werden Pellets hergestellt, die als Initialdosis 10 mg Tyrothricin (Antibiotisches Polypeptid- und Gemisch) im Kern 500 mg Ampicillin (D-(-) $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin) enthalten.

Tyrothricin wirkt anästhesierend, Ampicillin wirkt als

Penicillin vom Magen-Darmtrakt aus gegen die Halsinfektion.

Das Ampicillin kann auch durch 400 mg Neomycin ersetzt werden.

#### Beispiel 6

Wie in Beispiel 1 werden Pellets hergestellt, die in der Außenschicht 5 mg Anästhesin (p-Aminobenzoësäureäthylester) als Initialdoses enthalten und im Kern 300 mg Sulfathiazol ( $N^1$ -2-Thiazolylsulfanilamid).

Wiederum wirkt das Anästhesin im Mund und Rachenraum anästhesierend und das Sulfathiazol als Sulfonamidwirkstoff vom Magen-Darmtrakt her gegen die Halsinfektion.

Sulfathiazol kann durch 300 mg Diazil ( $N^1$ -(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamid) ersetzt werden.

#### Beispiel 7

Wie in Beispiel 1 werden Pellets hergestellt, die in der Außenschicht eine Initialdosis von 5,0 mg Tyrothricin und 5,0 mg Anästhesin enthalten. Im Kern enthalten diese eine Dosis bestehend aus: Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfamethazin aa 40,0 mg.

- 9 -

Beispiel 8

Wie in Beispiel 1 werden Pellets hergestellt, die in der Außenschicht eine Initialdosis von Benzocain 2,0 mg, Bis-p-Chlorophenyldiguanideohexandihydrochlorid 3,0 mg enthalten. Im Kern enthalten diese eine Dosis bestehend aus: Chloramphenicol 100,0 mg, 2-Sulfanilanido-4-methyl-pyrimidin 50,0 mg.

- 10 -

509886/1015

P a t e n t a n s p r ü c h e :

- ① Verfahren zur Herstellung von Mikropellets zur Behandlung von Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes, dadurch gekennzeichnet, daß eine im Magen-Darmtrakt systemisch gegen die Erkrankung wirkende Substanz oder Substanzgemisch auf den Pelletkern aufgebracht und der so beschichtete Kern mit einer speichelresistenten Schicht überzogen wird, worauf die im Mund- und Rachenraum wirksame(n) Substanz(en) aufgebracht wird (werden).
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in beiden Schichten die gleiche Wirksubstanz eingesetzt wird.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirksubstanz(en) in Lösung mit einem Kleber aufgesprührt wird (werden).
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Pelletkern mit einer Kleberlösung besprührt wird und unmittelbar danach die unlösliche(n), Wirksubstanz(en) aufgesiebt wird (werden).

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirksubstanz Dimethoxanat-Hydrochlorid eingesetzt wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Dosis-Verhältnis äußere Schicht: innere Schicht etwa 1:3 bis 1:10 gewählt wird.
7. Mikropellet zur Behandlung von Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Pelletkern, eine diesen umgebende Schicht mit einer im Magen-Darmtrakt systemisch gegen die Erkrankung wirkenden Substanz und eine darüber angeordnete speichelresistente Schicht und darüber schließlich eine Schicht mit einer im Mund- und Rachenraum wirksamen Substanz aufweist.
8. Mikropellet gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die systemisch und im Mund- und Rachenraum wirkenden Substanzen identisch sind.
9. Mikropellet gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die überwiegende Menge an Substanz, vorzugsweise etwa 60 - 85 Gew.% der Gesamtmenge der Substanz, am Pelletkern als systemisch wirksame Schicht angeordnet ist.

~~509886/1015~~